

Aus der Hautklinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Hans-Wolfgang Spier

Untersuchungen über Photoreaktionen der Haut durch Phenothiazinderivate

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Helmut Biernath

aus Klein-Kleeberg Krs. Allenstein

1973

Aus der Hautklinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Hans-Wolfgang Spier

Untersuchungen über Photoreaktionen der Haut durch Phenothiazinderivate

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Helmut Biernath

aus Klein-Kleeberg Krs. Allenstein

Referent: Professor Dr.med. Hans-Wolfgang S p i e r

Korreferent: Professor Dr.med.H.Teller



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 14.2.1973

Untersuchungen über Photoreaktionen der Haut durch Phenothiazinderivate.

- I. Zur Lichtbiologie der Haut
 - a) Allgemeines
 - b) Photoreaktionen der Haut
- II. Pharmaca der Phenothiazin-Reihe
 - a) Chemie
 - b) Pharmakologie
- III. Exantheme und Photoreaktionen der Haut durch Phenothiazinderivate
- IV. Eigene Untersuchungen
- V. Diskussion
 - 1. a) Bedeutung der zur Belichtung verwendeten Strahler
 - b) Gruppenreaktion bei Phenothiazinen
 - c) Maskierte Licht-Läppchentests
 - d) Photoallergische und phototoxische Reaktionen
 - 2. Folgerungen im Hinblick auf die eigenen Untersuchungen
- VI. Zusammenfassung
- VII. Literatur

I. Zur Lichtbiologie der Haut

a) Allgemeines

Bekanntlich kann die Ultraviolett (UV-)Strahlung der Sonne oder künstlicher Lichtquellen unterteilt werden in

Langwelliges UV A	ca. 380 - 320 nm
Mittelwelliges UV B	ca. 280 - 320 nm
Kurzwelliges UV C	kürzer als 280 nm.

Während UV-A praktisch nur "direkt" pigmentvertiefend wirkt, ist UV-B und -C erythrogen. UV-C ist im Sonnenspektrum nicht mehr vertreten. Strahlen mit einer Wellenlänge unterhalb 250 nm dringen nicht mehr in das lebende Zellepithel ein (IPPEN (46), MIESCHER (37)).

Aus neuerer Zeit (EVERETT (15, 51)) (Abb. 1 und 2) liegen Messungen über die Beziehungen zwischen Lichtenergie, Wellenlänge, Erythemreaktionen und Regionen der Haut mit Hilfe leistungsfähiger und exakt ausblendender Monochromatoren vor, die viel Diskussionen über dieses Thema vorerst beendet haben dürften.

Wie ersichtlich, ist nicht nur UV-B und UV-C erythem-erzeugend (n. b. ohne erhebliche Schwankungen des Energie/Erythem-Quotienten im UV-B-Bereich), sondern selbst UV-A, allerdings in Dosen, wie sie durch Sonneneinstrahlung in der Natur nicht erreicht werden können.

Ferner besteht eine erhebliche Abhängigkeit der Erythemschwelle - in Verbindung mit ebenfalls erheblicher Streubreite letzterer - von den anatomischen Regionen.

Wellenlänge	Bauch	Vorderarm Beugeseite	Unter- schenkel
254 m/ μ	8-20 (10)	10-60 (35)	15-240 (55)
297 m/ μ	15-40 (20)	15-80 (40)	30-160 (55)

Tab. 1

Mittlere Erythemdosis in Abhängigkeit von Wellenlänge und Körperregion, Angaben in mWatt x sec/cm² nach EVERETT und OLSON (15)

Nach den genannten Autoren ist die Erythemreaktion ceteris paribus abhängig vom Einfallswinkel, von der Körperregion, der Ablesungszeit und der Hornschichtdicke.

Dem Spektrum der Sonnenstrahlung kommt die Emission des Xenon-Hochdruckstrahlers am nächsten (51). Die Emissionsverhältnisse der (Osram) Ultravitalux-Lampe im Vergleich zur Sonne sind in Abb. 3 zusammengefaßt, allerdings handelt es sich um Richtung sichtbares Licht zunehmend verbreiterte Quecksilber-Emissionslinien: 296.303. 312. 335.. 366..... 392 nm (ab ca. 399 nm kontinuierliches Spektrum).

Nach LARCHE (34) kann die erythemerzeugende UV-Dosis auf ca. 100 mWatt/cm/cm² berechnet werden. Sie liegt im Vergleich zu den Angaben von EVERETT (15) für den Rücken ca. dreimal höher.

Es kann hier nicht ermittelt werden, worin die Diskrepanz begründet ist. Jedenfalls kann sie wohl nicht in dem beträchtlichen Wärmeanteil der Ultravitalux-Lampe zu suchen sein.

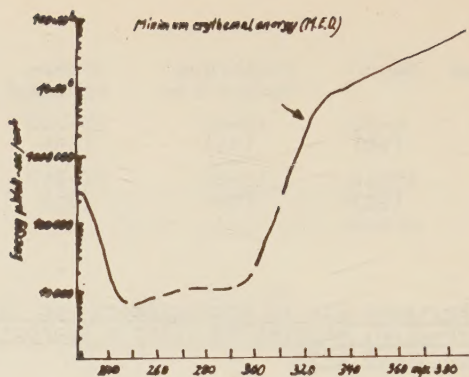


Abb. 1 Beziehungen zwischen Wellenlänge und erythrogenen Lichtenergie (MED)
(EVERETT-OLSON 1967)

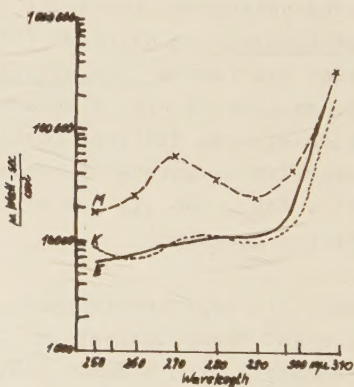


Abb. 2 MED-Werte 3 verschiedener Untersucher:
M = MAGNUS, K = FREEMAN u. KNOX, E = EVERETT,
OLSON u. SAYRE.

(EVERETT-OLSON 1967)

b) Photoreaktionen der Haut

Seit langem ist bekannt, daß bei verschiedenen Dermatosen wie Erythematodes, polymorphe Licht-exantheme, Xeroderma pigmentosum, Lichturticaria usw. das Licht mehr oder weniger sinnfällig einen obligaten Manifestationsfaktor darstellt. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Vielzahl der Photo-reaktionen der Haut.

Die ebenfalls schon lange bekannte reaktive sog. Berloque-Dermatitis konnte von KUSKE (32) 1941 als Folge einer "Photosensibilisierung" durch Furokumarine aufgeklärt werden.

Allerdings ergaben Untersuchungen der letzten Jahrzehnte, daß der Ausdruck "Photosensibilisierung" zu unscharf ist, d.h. zu Mißverständnissen Anlaß gibt. Bei den Furokumarinen handelt es sich um Pflanzeninhaltsstoffe, die nicht etwa zu Ekzem-Sensibilisierungen führen, sondern die den erythemerzeugenden UV-Bereich der Sonnen- usw. Strahlung auf das UV-A erweitern bzw. die UV-B-Wirkung verstärken. Derartige "sensibilisierende" Substanzen werden heute photodynamisch oder phototoxisch wirksame Verbindungen genannt (14,46).

Andererseits: Bereits 1938 hatte EPSTEIN (12) die Sulfanilamid-Photosensibilisierung mit Hilfe beachteter intracutan-Injektionen von S.A. untersucht und die These aufgestellt, daß das S.A. unter Lichteinfluß in das eigentliche Ekzemhaptan übergehe. Diese These wurde 1957 durch K. SCHWARZ und M. SPECK durch sicheren Nachweis der entsprechenden Hydroxylaminverbindung als photo-genes Ekzemallergen entscheidend gestützt.

Reaktionstyp	UV-Dosis	Hautempfindlichkeit	Ursache	UV-Bereich	Klinische Beispiele
A. Photo-traumatisch	erhöht	normal	UV-Überdosierung	UV-B	Sonnenbrand
B. Photo-dynamisch					
a) exogen	normal	normal	"exogene Licht-sensibilisatoren Äußerlich: Teer, Furocumarine *) Innerlich: Hypericum (Hartheu)	UV-A und B meist UV-A	Berloque-Dermatitis Vaselinoderm Dermatitis pratensis
b) endogen	normal	erhöht	endogene, unbekannte "Sensibilisatoren" (Uro-)Porphyrin (Kimmig Lichtstoff?)	UV und sichtbares Licht	Protoporphyrrie Xeroderma pigmentosum porphyria cutanea tarda Hydroa veciniforme, Sommer-Prurigo, poly-morphe Lichtexantheme
C. Photobio-tropisch	normal bis erhöht	Ø	Licht als Co-Manifestations-faktor		Erythematodes (cutis, visceralis)
D. Photo-allergisch					
a) exogen erworben	normal	erhöht bis stark erhöht	Sulfonamide Phenothiazine *)	UV-A u. B	Megaphen-Dermatitis
b) sek. auto-matisiert	normal	erhöht bis stark erhöht	Nach Allergisierung (Da.) ohne Allergen-zufuhr	UV-A u. B.	Lichtüberempfindlichkeit nach medikamentös. Lichtsensibilisierung
c) "endogen"	normal	erhöht bis stark erhöht	unbekannt	UV und sichtbares Licht	Licht-Urticaria?

*) z. T. angelehnt an Jausion, Burckhardt, Schneider

Bei derartigen Photoallergien entsteht demnach das eigentliche Allergen (= Ekzem-Hapten) durch Umwandlung aus einer als solche nicht- oder besser: nicht unbedingt per se allergogenen Substanz. Ob das Licht bereits in vitro auf diese (meist schon aufgrund von Verfärbungen als lichtempfindlich erkennbare) Substanzen einwirkt oder in vivo (extracutan, intracutan oder epicutan vor der Bestrahlung) scheint vorerst, soweit geprüft, ohne Belang zu sein (IPPEN (24)).

Mit BAER (3) kann man phototoxische und photoallergische Reaktionen häufig aufgrund folgender Kriterien unterscheiden (siehe Tabelle 3).

	<u>phototoxisch</u>	<u>photoallergisch</u>
Reaktion möglich b.erstem Kontakt	ja	nein
Inkubationszeit notwendig	nein	ja
Chem.Veränderung des Photosensi- bilisators	nein	ja
Klin. Befund	wie Sonnenbrand	verschiedenartig, oft ekzematös
Spontanes Aufflamm- phänomen an früher affizierten Stellen	nein	ja
Gekreuzte Sensi- bilisierung	nein	ja
Chron.persistieren- de Lichtüber- empfindlichkeit	nein	in etwa 1/3 der Fälle
Konzentration d. Photosensibilisators	rel. hoch	rel. niedrig
Vorkommen	rel. häufig	rel. selten
Aktionsspektrum	gewöhnlich das- selbe wie das Absorptions- spektrum	gewöhnlich längere Wellenlängen als das Absorptions- spektrum
Passive Übertragung	nein	ja

Tab. 3 Unterschiede zwischen phototoxischen und photoallergischen Reaktionen auf klei-
molekulare Photosensibilisatoren
(nach BAER 1970)

Kombinierte Lämpchen-Licht-Testung

Nach BAER (3) genügt es vom praktischen Gesichtspunkt aus, Lichtquellen zu haben, die erythrogenes UV-B (280 - 310 m μ) sowie langwelliges UV-A + sichtbare Strahlen (320 - 450 m μ) abgeben. Für Lichtprüfungen benutzt BAER 4 parallel montierte T 12, 20 Watt, 60 cm lange Westinghouse fluoreszierende Sonnenlampen. Die Teststellen wurden 30, 60, 90 usw. bis 360 sec. lang bestrahlt. Erythem normalerweise 9 - 120 sec., entsprechend etwa 20 Min. Sonnenlicht in New York im Juni. Lichtprüfung mit langwelligem UV + sichtbarem Licht: 4 parallel montierte T 12, 20 Watt, 60 cm lange Westinghouse Blacklight-Lampen, 45 Min., Abstand von 25 cm (Intensität $(3 \times 10^7 \text{ ergs/cm}^2)$ ist am größten bei 365 mm). Filtration durch gewöhnliches Fensterglas, um erythrogene Wellenlängen mit Sicherheit auszuschließen.

3 Testserien. 1. Serie: nach 98 Std. abgenommen

2. Serie: nach 48 Std. und sofort mit UV bestrahlt, Ablesung nach 48 weiteren Std. In Zwischenzeit Teststellen unbedeckt.

3. Serie: ebenfalls 48 Std. belassen und dann sofort mit langwelligem UV + sichtbarem Licht bestrahlt. Ablesung ebenfalls nach weiteren 48 Std.

Beweis einer Photoallergie: Positive Ausfälle bei Serie 3. Serie 2 ist schwerer zu beurteilen, da ja vorher se erythrogenes UV eingewirkt hatte. Photoallergie ist nur dann verifiziert, wenn ekzematöse oder andere, nicht sonnenbrandartige Reaktion vorliegt.

BAER zählt als Beispiele für toxische oder allergische Photosensibilisierung auf

- a) durch innerliche Verabfolgung folgender Mittel
 - Diuretica (Chlorothiazide)
 - Antihistaminika (Megaphen^R, Atosil^R = Phenergan^R)
 - Neurologica (Largactil^R = Megaphen^R)
 - Antibiotica usw. (Demethylchlortetracyclin, Sulfanilamid)
 - Antidiabetica (Tolbutamid)
 - Zuckerersatz (Saccharin, Calciumcyclamat)
 - Abführmittel (Triacetylphenolisatin)
- b) durch lokal applizierte Medikamente
 - Furokumarine (z.B. 8-Methoxypsoralen)
 - Antimikrobielle Mittel (z.B. halogensubstituierte Salicylanilide, Hexachlorophen)
 - Antimykotica (z.B. N-Butyl-4-Chlorsalicylamid, Jadit^R)
 - Steinkohlenteer (Anthracen, Acridin, Phenanthren)
 - Lichtschutzmittel (para-Aminobenzoesäure)

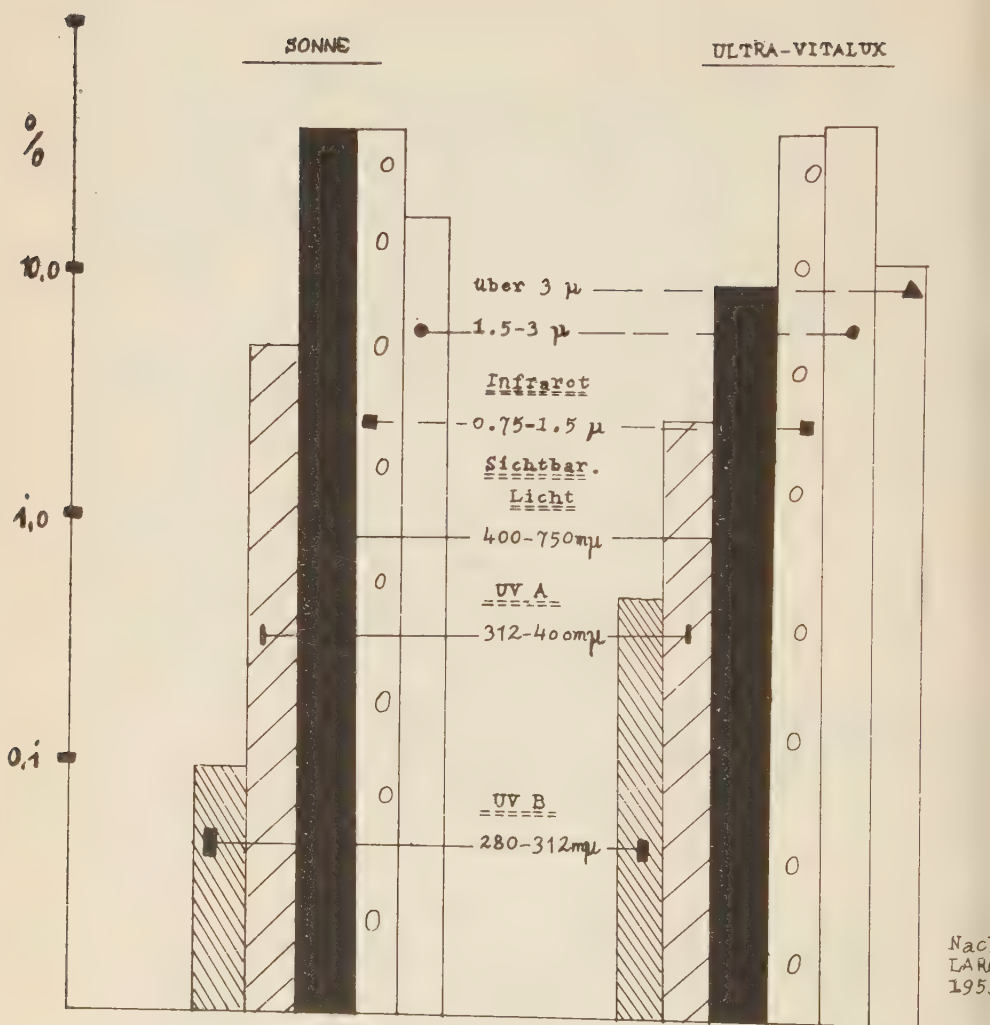
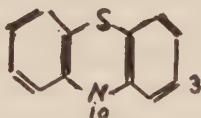


Abb. 3 Vergleich der spektralen Energieverteilung zwischen Sonne und Osram.Ultravitalux-Strahlen (nach LARCHE)

II. Pharmaca der Phenothiazin-Reihe

a) Chemie

Die hier als Substrate eigener Untersuchungen herangezogenen Pharmaca sind Derivate des Phenothiazins:



dessen H-Atom am C₃ durch 1 Cl-Atom oder ein Radikal substituiert ist und an dessen N₁₀ sich eine aliphatische Kette, ihrerseits oft alicyclisch substituiert, befindet. Abgesehen von dem hier angewendeten Derivat führt IPPEN (24 a) nicht weniger als 57 weitere Pharmaca dieser Gruppe an, die ihrerseits unter zahlreichen Namen in den verschiedenen Ländern im Handel sind.

b) Zur Pharmakologie der Phenothiazine

Neben einer allen Phenothiazinen (Ph.)-Derivaten gemeinsamen, dämpfenden Wirkung auf das ZNS besitzen sie auch Wirkungen auf das periphere sowie das vegetative NS usw., sodaß unter den Ph. Psychosedativa, Antiemetica, Spasmolytica, Anticholinergica, Sympathicolytica, Antihistaminica, Analgetica, Lokalanaesthetica, Relaxantia zu finden sind.

Nach KUSCHINSKY und LILLMANN (31) lassen sich in Bezug auf ihre neuroplegische Wirkung nicht Krankheiten, sondern "Zielsymptome" behandeln ("psychosomatische Erregungszustände, affektive Spannungen").

Bezogen auf Chlorpromazin werden manche Verwandte als gegen bestimmte Zielsymptome besser wirkend bezeichnet. Antriebslose Patienten sollen mehr durch Piperazin-substituierte Derivate (Taxilan^R) aufgeheitert werden, auch soll die antiemetische Wirkung besser sein. Andererseits: das Fehlen des Cl-Atoms an C₃ schwächt die Wirkung nach einer allgemein-pharmakologischen Regel insgesamt ab: das Pecazin (Pacatal^R) entspricht im wesentlichen dem einfachen Promazin (Verophen^R).

Nebenwirkungen nicht allergischer Natur werden bei insgesamt weniger als 3 % gesehen (GOODMAN und GILMAN (17)). Auf Kumulation der sedierenden Wirkung durch gleichzeitige Alkohol- und Hypnoticazufuhr ist zu achten, insbesondere werden Tachycardien, orthostatischer Kollaps, Erregungszustände nach langdauernder Medikation sowie Störungen des Magen-Darm-, Gallen-, Harnblasen-Funktionen gesehen sowie Parkinsonismus-artige Symptome. Leberfunktionsstörungen (0,3 - 1 % cholestatischer Ikterus, aber bis 1965 nur 14 Todesfälle (17), ferner Ödeme, Krämpfe, Menstruationsstörungen. - Agranulocytosen nach (31) bei 0,5 %, nach (17) etwa 1 : 10.000.

III. Exantheme und Photoreaktionen der Haut durch Phenothiazinderivate

Die allergischen Hautreaktionen durch Ph. sind dreierlei Art.

1. Polymorphe, insbesondere urticarielle skarlatini-forme und morbilliforme, aber auch makulopapulöse Exantheme mit oder ohne Temperatursteigerung mit oder ohne Quincke-Ödem: zu beobachten bei etwa 10 % der mit Megaphen per oral oder parenteral behandelten Patienten (z.B. 19). Diese Sensibilisierung ist insofern spezifisch, als Fortsetzung mit einem Analogon möglich ist, z.B. Pacatal^R nach Megaphen^R-Exanthem. Allerdings wurde auch Abklingen des Exanthems unter Fortsetzung der Megaphen-Therapie beobachtet (z.B. 35). Diese nicht epicutan ausgelösten Exantheme können z.T. Ekzem-charakter tragen; bisweilen ist eine phototoxische Komponente zu beobachten.
2. Allergische Kontaktekzeme scheinbar ohne obligaten Lichtauslösungsfaktor.
3. Allergische Kontaktekzeme mit Licht als obligaten Auslösungsfaktor, verifiziert durch positiven Ausfall sog. kombinierter Lappchentests.

Photodynamische = phototoxische Reaktionen .

Im Gegensatz zum Sulfanilamid ist über die eigentlichen, lichtinduzierten Allergene bei den Phenothiazin-Derivaten offenbar nichts sicheres bekannt.

"Im kleineren zweiten Absorptionsmaximum des Chlorpromacin (= Megaphen^R) führen 783 - 3142 mW cm²/sec der 307 nm-Strahlung zum allmählichen Verschwinden dieses Maximums, Verschiebungen am ersten Maximum und zur Verlängerung der Absorption ins Sichtbare. Dieselben Erscheinungen werden durch Bestrahlungen im Absorptionsminimum von 280 nm erhalten, doch braucht es naturgemäß bedeutend höhere Energien" SCHWARZ (43).

Es sollen nach dem eben genannten Autor beim Chlorpromazin zur Bildung des Vollantigens wesentlich mehr Intermediär-Produkte zur Verfügung stehen als bei dem Sulfanilamid.

IV. Eigene Untersuchungen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die photosensibilisierende Wirkung der Phenothiazine u.a. bei einem ausgewählten Teil des Krankenpflegepersonales der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin (Direktor Prof. Dr. SELBACH) * geprüft. Neben Megaphen wurden als Vertreter der Phenothiazin-Gruppe Taxilan^R, Pacatal^R, Verophen^R und Neurocyl^R in die Untersuchungen einbezogen. Chemische Formeln: Tabelle 4.

Probandengut

A) Kontrollgruppe

Diese Gruppe A umfaßte 100 Kontroll-Patienten ohne Phenothiazin-Allergien in der Vorgeschichte. Es wurden Patienten der Universitäts-Haut- und Poliklinik hierbei herangezogen, die wegen verschiedener Dermatosen die Klinik aufgesucht hatten; Kontaktekzematiker, insbesondere solche mit Paragruppen-Allergie wurden ausgeschlossen, im übrigen jedoch keine weitere Auswahl getroffen.

B) Krankenpflege- und Reinigungspersonal der Psychiatrischen-Neurologischen Universitäts-Klinik usw. mit Phenothiazin-Überempfindlichkeit in der Anamnese. Es handelte sich um 64 Personen, die anhand eines Fragebogens hinsichtlich ihrer einschlägigen Vorgeschichte gefragt wurden.

* Die Untersuchungen wurden 1958/59 durchgeführt. Herr Prof. Dr. H. HIPPIUS (sz. Oberarzt von Priv.Doz.) sei an dieser Stelle für die Vermittlung des Kontaktes mit dem Pflegepersonal herzlich gedankt.

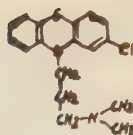
Generic name

WZ-Name

Formel

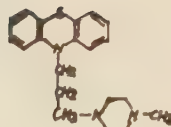
Chlorpromazin

Meganphen
Largactil
Hibernal
Thorazin
usw.



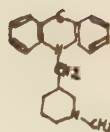
Perazin

Taxilan



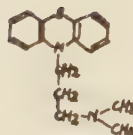
Pecazin

Pacatal
Pacatol
Pactol
Mepasin
Promozen
usw.



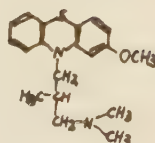
Promazin

Verophen
Sinophen
Neuroplegil
Propazin
Talofen
usw.



Levomepromazin

Neurocil
Hirnamin
Levoprome
Sinogan
usw.



Tab. 4 Die in dieser Arbeit untersuchten Phenothiazine

(Nach IPPEN : Index pharmaco-
corum)

- B 1) Von diesen 64 Personen der genannten Klinik stellten sich 12 zur Testuntersuchung zur Verfügung. Hinzu kamen 7 Test-Patienten aus der Universitäts-Hautklinik mit einer Megaphen-Allergie-Vorgeschichte, die ebenfalls für den Test herangezogen wurden. Bei den letzten 3 handelt es sich um Patienten, deren Kontakt-Allergie aus den Protokollen des Testlabors der Universitäts-Hautklinik im Rudolf-Virchow-Krankenhaus 1960/69 herausgezogen werden konnten und deren Krankengeschichten ausgewertet wurden.
- B 2) Diese Gruppe umfaßt den Rest des betreffenden Personenkreises, von denen lediglich der Status und die Anamnese erhoben werden konnte (s. unten).

Methodik

1. Epicutantest

a) Einfacher Lappchentest

Von den genannten Phenothiazinderivaten (Tab. 4) wurden aus der jeweiligen Trockensubstanz (0,1) 1- und 3 %ige Lösungen für die Epicutanlappchen-Testung (L.T.) mit 50 %igem Alkohol hergestellt. Der Test verblieb 24 Std. an den Rückenpartien der Patienten. Danach wurden diese L.T. entfernt und wie üblich nach 24, 48, 72 Std. bis 6 Tage später abgelesen.

b) Kombinierter Test

Es wurde zunächst wie unter a) angegeben verfahren, anschließend jedoch die nicht von Resten der Testsubstanzen gesäuberten Teststellen mit der Ultravitalux-Lampe abgestuft 1, 2, 3 und 4 Min. in 50 cm Abstand bestrahlt. Die Abstufung wurde dadurch erzielt, daß eine in loco der vorhergehenden L.T.

aufgelegte, mit Löchern versehene Zelluloidplatte in den angegebenen Zeiten stufenweise abgedeckt wurde.

In Übereinstimmung mit den Angaben der Hersteller der Ultravitalux-Lampe (Osram) fand sich bei Kontrolle eines Abstandes von 50 cm ein Erythemschwellenwert von ca. 4 Min. auf der nicht vorbehandelten Haut.

Wenn nichts anderes angegeben, beziehen sich die Angaben auf die 24-Stunden-Ablesung.

2. Intracutantest

Bei diesen i.c.-Testungen wurden 0,05 ccm einer (1 %igen) 0,1 %igen und 0,01 %igen Lösung möglichst streng subepidermal injiziert. Bei Pacatal^R mußte von einer verdünnten Stammlösung (Alkohol und Wasser $\bar{a}\bar{a}$) ausgegangen werden, bei Neurocyl^R kam eine 0,3 %ige Lösung in 0,9 %iger NaCl-Lösung zur Verwendung. Mit Hilfe von Indikatorpapier und Glaselektrode wurde das pH jeweils mit NaOH auf ca. pH 7 eingestellt. Die i.c.-Lösung wurde vor Gebrauch wie üblich sterilisiert; Zersetzungsphänomene, soweit sie sich jedenfalls in der Färbung manifestieren, wurden nicht beobachtet. Nur einmal wurden bei Neurocyl^R Ausfälle unbestimmter Natur gesehen.

Ergebnisse

A) Kontrollen

1. Epicutan-Tests

<u>Medikamente</u>	<u>von 100 Kontrollpatienten</u> <u>reagierten</u>
Megaphen ^R	13
Pacatal ^R	6
Taxilan ^R	2
Verophen ^R	1
Neurocyl ^R	1

nach 6 - 24 Std. im kombinierten
Test z.T. nach 2, meist nach
3 Min Ultravitalux-Bestrahlung

2. Intracutan-Tests

Die meisten Kontroll-Patienten zeigten im i.c.-Test auf eine 1 %ige Megaphen^R-Lösung eine Sofortreaktion, die im allgemeinen, aber durchaus nicht immer nach 24 Std. abgeklungen war. Es handelt sich offensichtlich um eine urticariell-toxische Reaktion. 0,1 % Megaphen^R wurde i.c. dagegen von allen Kontrollpatienten reaktionslos vertragen. Bei Paxilan^R wurden vereinzelt Sofortreaktionen auf 1 %ige Lösungen im i.c.-Test beobachtet, 0,1 % i.c. wurde durchweg reaktionslos vertragen. Pacatal^R und Verophen^R wurden auf 1 % i.c. ebenfalls gehäuft toxisch fakultative Reaktionen gesehen, auf 0,1 % bis auf einen Patienten alles negativ. Neurocyl^R 0,3 % führte vereinzelt toxische Sofortreaktionen herbei.

Aus diesen Kontrolluntersuchungen wurde hinsichtlich der Epicutanreaktion die Folgerung gezogen, daß die Abgrenzung phototoxischer Reaktion keineswegs immer ganz leicht ist. Es wurden in erster Sichtung als photoallergische Reaktionen angesehen: epicutan, kombinierter Test: Reaktionen nach Belichtung 1 Min. und kürzer auf 1 % und 0,1 % (= bis 1/4 mittlere Erythemdosis). Siehe im übrigen Diskussion.

Kasuistik des Patientengutes

Patient 1: P., Frieda, geb. 17.6.09, Wäscherin der
Psychiatrischen und Neurologischen Klinik
der Freien Universität Berlin

Anamnese: Keine Hautleiden oder solche des Respirations-
traktes. Pat. ist in der Wäscherei beschäftigt. Zu ihrem
Aufgabengebiet gehört u.a. das Sortieren schmutziger
Wäsche von Megaphen-behandelten Patienten. Erster Asthma-
Anfall März 1957, in einer Zeit, in der nach Auskunft
der Stationsärzte viel Megaphen verwendet wurde. - Jetzt:
Keine spezifischen Hauterscheinungen, aber nach wie vor
schwere Asthmaanfälle, außerdem trockene Rhinitis und
Pharyngitis. Neuer Schub März 1959 nach Umgang mit der
Wäsche eines schwer ruhigzustellenden Patienten, der
mit Megaphen behandelt werden mußte.

Nach dem ersten Schub (März 1957) Vorsichtsmaßnahmen
(Gummihandschuhe, Vollbad nach jedem Wäschetausch,
Kleiderwechsel und ähnliches). Krankschreibung je 3 x 14
Tage. Arbeitsplatzwechsel vom Betriebsarzt vorgeschlagen.

Latenzzeit zwischen erstem Umfang und erstem Auftreten
der Erscheinungen am Respirationstrakt nach Angabe der
Patientin 4 - 6 Wochen.

Phenothiazin-Tests:

- a) epicutan ohne Belichtung: o.B.
epicutan mit Belichtung: lokal stark pos. Reaktionen
(30 sec (1 %), 3 min (0,1 %)), ferner in eindeutigen
Zusammenhang mit der Testung schwerer Asthmaanfall
und Schwellung der Nasen- und Rachenschleimhäute mit
der Stärke eines Quinckeödems. Übrige Präparate im
Test negativ.
- b) intracutan: Megaphen 0,1 % und 0,01 % nach 4 Tagen
schwach pos. Pacatal (0,1 % 24 Std. (+)).

Beurteilung der Tests: Die offensichtlich beruflich er-
worbene Megaphen-Allergie erstreckte sich klinisch nicht
auf die Haut, obwohl der kombinierte Epicutan-Test als
solcher eindeutig positiv ausfiel. Wohl aber genügten
die offenbar geringen resorbierten Mengen zur Auslösung
der auch beruflich erwiesenen Megaphen-Allergie am
Respirationstrakt.

Patient 2: K., Willhelm, geb. 26.9.98, Pfleger der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin

Anamnese: Keine Hautleiden. Erster Schub Febr. 1957. Hauterscheinungen begannen seinerzeit an den Händen (Handrücken, intradigital) mit Bläschen und Schuppen, sowie starkem Juckreiz. Ferner Periorbitalverschwellung. Der Patient hatte Megaphen in Tabletten, Dragees und Injektionen verabreicht.

Latenzzeit zwischen erstem Umgang und ersten Hauterscheinungen nach Angaben des Patienten zwischen 4 und 8 Wochen. Der Patient ist Besitzer einer Gartenlaube. Hier war er intensiver Sonnenbestrahlung ausgesetzt, die - nach seinen eigenen Angaben - jeweils zu einer Verschlimmerung des Krankheitsbildes führte.

1. Rezidiv unmittelbar anschließend Mai 1957, wiederum Befall der Hände und des Gesichtes mit Bevorzugung der Augenpartien. 2. Rezidiv Sommer 1958, auch jetzt wiederum Gesicht, besonders ausgeprägter Befall der Augenpartien. Durch Sonnenexposition wiederum Verstärkung der Hauterscheinungen. 14 Tage arbeitsunfähig.

Phenothiazin-Tests:

- a) epicutan ohne Belichtung: Megaphen 1 % + nach 48 Std. Pacatal 3 % + nach 72 Std. Taxilan, Verophen + nach 6 Tagen, Neurocyl negativ, ferner Waschmittel +, Formalin +.
Epicutan mit Belichtung: Bereits nach 30 sec sehr starke Reaktion auf Megaphen. Bei Taxilan, Pacatal, Verophen und Neurocyl: nach 2 - 4 Min. stärkere Rötung als der Kontrollstreifen.
- b) Intracutan: Megaphen 0,01 % (0,1 %) - 48 Std. schwach positiv.

Beurteilung der Testausfälle: Kontakt +, Photoallergische Megaphen-Reaktion, Gruppenallergie gegen 3 von 4, weitere Ph.-Derivate? (siehe Diskussion).

Patient 3: Frau v. K., - Patientin der Hautklinik der Freien Universität Berlin im Rudolf-Virchow-Krankenhaus

Anamnese: Keine ernsthaften Erkrankungen. Wegen psychiatrischer Leiden war die Patientin in Wittenauer Heilstätten stationär in Behandlung gewesen. Zur Megaphen-Dermatitis: Erstmaliges Auftreten 1958/59.

Latenzzeit: ca. 3 - 4 Monate.

Phenothiazin-Tests:

- a) Epicutan ohne Belichtung: Megaphen 1,0 % und 3 % nach 72 Std. positiv. Pacatal 3 % (+). Übrige Phenothiazine: negativ.
Epicutan mit Belichtung: Stärkere Reaktionen auf alle Phenothiazinpräparate als vergleichsweise Rötung des Seitenfeldes. Bei letzteren im übrigen auch bereits nach 2 und 3 Min sichtbare Rötung als Zeichen einer allgemein gesteigerten Lichtempfindlichkeit.
- b) Intracutan: Megaphen (0,01, 0,1 %), Pacatal (0,1 %), Taxilan (0,1 %), Neurocyl (0,3 %) + nach 72 Std.

Beurteilung der Testausfälle: 1. Megaphen-Allergie ohne photoallergische Komponente, 2. Gewisse Gruppenallergie, zumindest gegen Pacatal? (siehe Diskussion), 3. photodynamische Wirkung der Phenothiazinpräparate, 4. allgemein gesteigerte Lichtempfindlichkeit.

Patient 4: Th., F. Station 25, Pfleger der Bonnhoeffer-Heilstätten

Anamnese: Kinderkrankheiten, sonst nie ernsthaft krank gewesen.

Zur Megaphen-Dermatitis: erste Erscheinungen an den Händen 1957 im Sommer. Rezidiv Frühjahr 1958. Patient verabreichte beruflich Megaphen in Form von Tabletten, Dragees und Injektionen.

Latenzzeit offenbar 4 - 6 Wochen.

Phenothiazintests:

- a) Epicutan ohne Belichtung: Megaphen (1 und 3 %ig): positiv; Nach 72 Std. Übrige Tests negativ.
Epicutan mit Belichtung: bei Megaphen (4 Min) (+), im übrigen stärkere Reaktionen auf den Feldern der Phenothiazinpräparate gegenüber den Kontrollstreifen, aber keine photoallergischen Reaktionen.
- b) Intracutan: Megaphen (0,1, 0,01 %) nach 72 Std. positiv bzw. schwach positiv.

Beurteilung der Testausfälle: 1. einfache Megaphen-Kontaktallergie, 2. photodynamische Wirkung der Phenothiazinpräparate.

Patient 5: S., Frieda, geb. 30.6.98, Reinigungsfrau in der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin

Anamnese: Keine Hautleiden oder sonstige ernsthafte Erkrankungen. Zum Aufgabenbereich der Pat. gehörte Reinigung von Dienst- und Patientenzimmern. Hierbei häufiger Kontakt mit leeren Megaphen-Ampullen. Dabei kam es nach Angabe der Pat. häufiger zu Benetzung der Finger mit Lösungsresten aus den Ampullen, außerdem häufiger Kontakt mit der Wäsche der Megaphen-behandelten Patienten.

Zur Megaphen-Dermatitis: 1957 erstmals Rötung, Bläschen, Nässen und Juckreiz an Händen, Unterarmen und der Halspartie. Da zur selben Zeit Pat. mit Desinfektionsmitteln umging, glaubte sie, gegen diese und Seifenpulver überempfindlich zu sein.

Latenzzeit nicht zu eruieren.

Phenothiazin-Tests:

- a) Epicutan ohne Belichtung: Megaphen 1 % +, Pacatal 3 % +, Neurocyl, Verophen, Taxilan negativ, ferner: Seifenpulver +, Formalin +.
Epicutan mit Belichtung: Verstärkung der Reaktionen in den Phenothiazinfeldern bei Bestrahlungsdauer von 2 - 4 Min (Seitenfeld 3 - 4 Min).
b) Intracutantestung: Megaphen 0,1 % + (48 Std.)

Beurteilung der Testausfälle: 1. Megaphen-Kontakt-Allergie, fraglich Pacatal-Gruppen-Reaktion (siehe Diskussion). Photodynamische Wirkung der Phenothiazin-Präparate.

Patientin 6: B., Else, geb. 27.8.96, Nachtschwester in der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin

Anamnese: Keine ernsthaften Erkrankungen. Erste Hauterscheinungen 1957, Befall besonders der Hände an den Dorsalflächen sowie interdigital, auch der Unterarme. Periorbitalschwellungen. Späterhin zwei Rezidive.

Zur Megaphen-Dermatitis: Patientin hatte Megaphen in Form von Tabletten, Dragees und Injektionen verabreicht, ferner kam sie beim Betten der Patienten und deren Pflege infolge der ärmellosen Kleidung in besonders engen Kontakt mit der Wäsche. Sie beobachtete insbes. beim Pflegen von Schwerkranken (Decubitus) schwere Hauterscheinungen. Ferner: leere Ampullen lagen längere Zeit im Dienstzimmer.

Latenzzeit: nicht zu eruieren.

Phenothiazin-Test:

- a) Epicutan ohne Belichtung: Megaphen 0,1 und 1 % positiv 48 Std. bzw. 24 Std., alle anderen Phenothiazine negativ.
Epicutan mit Belichtung: Megaphen 30 sec (1 %) +, 2 Min (0,1 %) (+). Alle anderen Phenothiazin-Präparate stärkere Rötung als die des Seitenfeldes.
- b) Intracutan: Megaphen 0,1 % 24 Std. +, 0,01 % 48 Std. +.

Beurteilung der Testausfälle: 1. Megaphen-Kontakt- und Photoallergie. 2. Photodynamische Wirkung aller (anderen) Phenothiazinderivate.

Patient 7: W., E., geb. 20.12.17. Krankenschwester der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin

Anamnese: Keine Hautleiden oder solche des Respirationstraktes. Angeblich Allergie gegen Tomaten, Erdbeeren und Ananas.

Zur Megaphen-Dermatitis: Erster Schub 1957 mit Beginn im Gesicht in Form von Rötung, Schwellung, Bläschen und starkem Juckreiz. Erscheinungen griffen dann auf die Arme und Beine über, ferner auf die Hände sowohl dann ulnar als auch dorsal in Form von Schwellung, Bläschen und Nässen. Später Befall des Brustausschnittes. Diese Erscheinungen traten bereits viermal im Jahr auf, besonders im Frühjahr und Sommer.

Latenzzeit: Zwischen erstem Umgang und ersten Hauterscheinungen wird von der Pat. auf 10 Tage (!) geschätzt. Die üblichen Vorsichtsmaßnahmen wurden von der Patientin beobachtet. Weitere Rezidive 1958/59, ferner in letzter Zeit nach Taxilan begrenzte Schwellung und Rötung an den Füßen.

Phenothiazin-Tests:

- a) Epicutan ohne Belichtung: Megaphen 1 % +, Taxilan 3 % (+), Verophen 3 % (+), Pacatal 3 % +.
Epicutan mit Belichtung: stärkere Rötung im Teststreifen als in den Seitenfeldern bei allen geprüften Phenothiazinderivaten.
- b) Intracutan: alle Phenothiazine reagierten negativ.

Beurteilung der Testausfälle: z.B. kombinierte Gruppen-Kontakt-Allergie gegenüber Megaphen und Pacatal. Photodynamische, keine photoallergische Wirkung der geprüften Phenothiazinpräparate (siehe Diskussion).

Patient 8: L., Lotte, geb. 10.2.97, Krankenschwester der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin

Anamnese: o.B.

Zur Megaphen-Dermatitis: Erstes Auftreten von Hauterscheinungen 1953: Gesicht, Augenpartien, dann Unterarme, Hände (insbes. palmar) in Form von Schwellung, Rötungen. Erstes Rezidiv 1954: wiederum Gesicht.

2. Rezidiv 1955: Handflächen und rechter Handrücken,

3. Rezidiv: 1956: Befall der Handinnenfläche bis zum heutigen Tage anhaltend. Verschlechterung der Hauterscheinung angeblich durch Gebrauch von Lederhandschuhen, Perlonhandschuhen, Kunststoffen.

Lokalbefund: Beide Handinnenflächen zeigen erythematös-rhagadiforme Veränderungen, z.T. sekundär infiziert.

Latenzzeit: ?

Phenothiazin-Tests:

a) Epicutan ohne Belichtung: negativ

Epicutan mit Belichtung: negativ

b) Intracutan: negativ.

Beurteilung der Testausfälle: Kein Anhalt für das Bestehen einer Megaphen- usw. Allergie. Jetzt (1958) möglicherweise (sekundäres) mikrobielles Ekzem.

Patient 9: Sch., Ch. 28 Jahre. Krankenschwester der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin

Anamnese: Keine Hauterkrankungen

Zur Megaphen-Dermatitis: Nach eigener Angabe 1956, d.h. vor 2 1/2 Jahren "Megaphen-Allergie". Seitdem erscheinungsfrei.

Latenzzeit: Nicht zu eruieren.

Phenothiazin-Tests:

a) Epicutan ohne Belichtung: negativ

Epicutan mit Belichtung: negativ

b) Intracutan: negativ.

Beurteilung der Testausfälle: Die komplett negativen Reaktionsausfälle sprechen entweder dafür, daß die Allergie vor einigen Jahren falsch gedeutet worden ist oder aber daß es sich um eine schwache Form der Megaphen-Überempfindlichkeit gehandelt haben muß.

Patient 10: Ph., Gerda, geb. 31.5.23, Krankenschwester der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin

Anamnese: Nach eigenen Angaben überempfindlich gegen Barbiturate und Salicylsäure-Präparate.

Zur Megaphen-Dermatitis: Juli 1954 Conjunctivitis, periorbitale Rötung, Schwellung und Juckreiz. Beim Austeilen von Tabletten rauhe Fingerspitzen. Erstes Rezidiv Mai 1955: dieselbe Lokalisation. 2. Rezidiv September 1956: dieselbe Lokalisation, jeweils bei Anwendung von Taxilan wäre eine Conjunctivitis zu beobachten gewesen.

Latenzzeit: keine klaren Angaben zu ermitteln.

Phenothiazin-Tests:

- a) Epicutan ohne Belichtung: Megaphen 3 % (+), die übrigen Phenothiazine: negativ.
Epicutan mit Belichtung: negativ.
- b) Intracutan: Megaphen 0,1 % 24 Std. +

Beurteilung der Testausfälle: Schwache Kontaktallergie gegen Megaphen, im übrigen weder photoallergische noch photodynamische Phenothiazinreaktionen.

Patient 11: R., Ursula, geb. 11.7.17, Krankenschwester der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin

Anamnese: Keine Hautleiden.

Zur Megaphen-Dermatitis: Erste Hauterscheinungen November 1957 in Form von Rötung und Schwellungen im Gesichtsbereich unter Bevorzugung der Augenpartien. Trockene Nasenschleimhaut.

Latenzzeit: Nach eigenen Angaben etwa 3 Monate.

Erstrezidiv: Mai 1958, gleiche Lokalisation. 2. Rezidiv: Oktober 1958, gleiche Lokalisation.

Phenothiazintests:

- a) Epicutan ohne Belichtung: Megaphen 3 % nach 72 Std. + Megaphen 1 % negativ. Übrige Phenothiazine: negativ.
Epicutan mit Belichtung: stärkere Reaktion im Megaphen-testfeld als in den Seitenfeldern.
- b) Intracutan: durchwegs negativ.

Beurteilung der Testausfälle: 1. Schwache Kontaktallergie gegen Megaphen. 2. photodynamische Megaphen-Reaktion (siehe Diskussion).

Patient 12: St., K., 45 Jahre, Krankenpfleger an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin

Anamnese: Keine Hautleiden. Früher angeblich Megaphen-Allergie.

Phenothiazin-Tests:

- a) Epicutan ohne Belichtung: Alle Reaktionen negativ.
Epicutan mit Belichtung: negativ.
- b) Intracutan: negativ.

Beurteilung der Testausfälle: Kein Anhalt für das Bestehen einer einfachen oder komplexen Phenothiazin-Allergie.

Patient 13: W., M. 48 Jahre. Krankenschwester der Bonhoeffer-Heilstätten, Pat. der Universitäts-Hautklinik im Rudolf-Virchow-Krankenhaus

Anamnese: Leer, abgesehen von einer früher angeblich einmal aufgetretenen Megaphen-Allergie.

Phenothiazin-Test:

- a) Epicutan ohne Belichtung: alle 5 geprüften Phenothiazine negativ.
Epicutan mit Belichtung: negativ.
- b) Intracutan: negativ.

Beurteilung der Testausfälle: Keinen Anhalt für eine jetzt noch bestehende Megaphen-Allergie.

Patient 14: F., Else, geb. 30.7.02, Krankenschwester in der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Universität Berlin

Anamnese: Keine Hautanamnese.

Zur Megaphen-Dermatitis: 1954 Juni/Juli im Gesicht periorbitale Rötung, Schwellungen, auf das Ohr übergreifend. Erstrezidiv Okt. 1954: Gesicht. 2. Rezidiv Dezember 1955: Gesicht, 3. Rezidiv Februar 1956: Gesicht.

Phenothiazintest:

- a) Epicutan ohne Belichtung: alle 5 geprüften Phenothiazine: negativ.
Epicutan mit Belichtung: negativ.
- b) Intracutan: negativ.

Beurteilung der Testausfälle: kein Anhalt für das Bestehen einer Phenothiazin-Allergie trotz der auf eine solche verdächtigen Anamnese.

Patient 15: R., Dorothea, geb. 24.6.05. Krankenschwester der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin

Anamnese: leer

Zur Megaphen-Dermatitis: Ersterscheinungen Juli 1954 in Form von Rötungen und Schwellungen in der Periorbitalgegend, im Anschluß daran weiteres Ergriffenwerden des Gesichtes sowie der Handrücken und der Finger. Erstes Rezidiv 1955.

Latenzzeit: Angeblich nur ca. 4 Tage (!)

Erstes Rezidiv 1955: dieselbe Lokalisation. 2. Rezidiv 1956: dieselbe Lokalisation.

Phenothiazin-Test:

- a) Epicutan ohne Belichtung: alle 5 geprüften Phenothiazine negativ.
Epicutan mit Belichtung: dto.
- b) Intracutan: negativ.

Beurteilung der Testausfälle: Trotz auf Megaphen-Allergie verdächtiger Anamnese kein Anhaltspunkt für das Bestehen einer solchen.

Patient 16: A., B., geb. 20.12.21. Sekretärin z.Zt.(1965) Pat. der Karl-Bonhoeffer-Heilstätten.
Testpatientin in der Universitäts-Hautklinik

Anamnese: Nach eigener Angabe insbes. nach 1945 "häufige Allergien". Betont wird Papierfaser (Bürotätigkeit bis 1950). 1954 angeblich positiver Test auf Papierfaser.

Befund (April 1965): Starke Schwellung, z.T. papulovesiculöse Rötung des gesamten Gesichtes einschließlich Handrücken und etwa von einem Drittel der Streckseiten beider Arme. Patientin wurde nach Entlassung Juni 1965 etwa Oktober 1965 wieder aufgenommen unter der Diagnose generalisiertes mikrobielles Ekzem bei Onychomykose.

Latenzzeit: ?

Phenothiazintest: Im Scratch-Test: Megaphen (Ampulleninhalt) negativ.

Epicutan ohne Belichtung (dto.) o.B.

Epicutan mit Belichtung: 2 - 4 Min positiv.

Ipphen-Test:

Megaphen in vitro bestrahlt: eingestellt auf pH 5,0
10 sec und 45 sec bestrahlt, dann epicutan appliziert,
anschließend 1 - 4 Min Ultravitalux auf Teststellen:
Reaktion positiv nach 2 Min (45 sec).
dto. eingestellt auf pH 10,0, 10 und 45 sec bestrahlt,
anschließend Ultravitalux auf Teststellen: positive
Reaktion nach 1 Min. Bestrahlung (beides Spätreaktionen).

Beurteilung der Testausfälle: Der positive kombinierte Test und die positiven Spätreaktionen können als Photoallerg~~e~~ gegen Megaphen ausgelegt werden. Die Krankengeschichte gibt jedoch keine weiteren Anhaltspunkte hierfür. Zumindest dürfte das akute Gesichtsekzem anamnestisch (April 1965) nicht auf Megaphen zurückzuführen sein.

Patient 17: L., K. geb. 14.9.04. Patient der Universitäts-Hautklinik im Rudolf-Virchow-Krankenhaus

Anamnese: leer

Zur Megaphen-Dermatitis: Seit August 1964 Megaphen und Atosil wegen Unruhe. Erstmals Oktober 1964 Hauterscheinungen an den Händen, später Quaddel am ganzen Körper. Befund (19.10.1964): Befallen in Form ekzematöser Veränderungen sind vor allem Hände, Unterschenkel, Nacken.

Phenothiazintest:

Bei dieser Patientin wurde lediglich Megaphen geprüft, dessen Kontaktreaktion ebenso wie die der Routinereaktionen negativ ausfiel. Exposition mit 1/2 Tablette Megaphen ergab eine leichte Quaddelbildung am linken Knie.

Beurteilung der Testausfälle:

Die urticarielle Reaktion nach Einnahme von Megaphen ist von möglicher Relevanz, im übrigen sind keine Aussagen zu machen.

Patient 18: R., G., Krankenschwester, geb. 19.11.20,
Patientin der Universitäts-Hautklinik

Anamnese: Als Kleinkind häufig Nesselfieber. 1946/47 angeblich beim Kastanienausknospen. - 1955 als Krankenschwester beim Hantieren mit Megaphenampullen Augentränen. Symptomatische Behandlung brachte Besserung, jedoch wiederholt Rezidive eines Gesichtsektzems 1956/57, die stationär behandelt werden mußten. Erste Entlassung (Febr. 1956) mit der Diagnose: akutes exogenes allergisches Lid- und Gesichts-Megaphen-Ekzem. Megaphen war im Epicutan-Test ++.

Bei den späteren stationären Aufnahmen gab Patientin sozusagen regelmäßig an, daß sie zwar nicht mehr mit Megaphen oder anderen Phenothiazinen gearbeitet habe, aber das Dienstzimmer zu benutzen habe, in dem mit Megaphenspritzen (neben Chloral usw.) gearbeitet wurde bzw. sie Umgang mit anderen Schwestern gehabt habe, die ihrerseits Megaphen auszuteilen gehabt hätten.

1962 wiederum (5.) stationäre Aufnahme wegen jetzt generalisierten Ektzems, das unter dem Test exazerbierte. Aus den umfangreichen Testergebnissen sind + - + - Reaktionen auf Parastoffe, Tosca sowie Megaphen (12,5 %, 24 Std. +, 72 Std. (+)) herauszustellen. Nach der Entlassung sofort wieder akute Exacerbation, als deren Ursache Seborin und Taft (von Nachbarin benutzt) im Testlabor gesichert werden konnte.

Patient 19: T., H. geb. 26.1.10, Pfleger in den
Bonhoeffer-Heilstätten. Patient der
Universitäts-Hautklinik.

Anamnese: 1953 erstmals generalisierte Dermatitis (~~Weichp~~pulver?) 1954 Handekszem. Angeblich Überempfindlichkeit gegen Xylamon-Holzimprägnierungsmittel. Oktober 1959 Handekzem, möglicherweise bei Umgang mit Desinfektionsmittel, jedoch keine Verifizierung durch Epicutantests (einschließlich Megaphen): Weihnachten 1959 wiederholt Gesichtsektzemschübe, daher stationäre Aufnahme Januar 1960 (wegen "Handekzem"). Epikritisch wird von einem akuten generalisierten, exogen-allergischen impetigenisierten Ekzem mit bevorzugtem Befall des Gesichtes und der oberen Extremität gesprochen.

Phenothiazin-Test:

Epicutan_R ohne Belichtung: Megaphen +, nach 72 Std.
Taxilan_R, Desinfektionsmittel negativ.
Standard-Tests: negativ.

Beurteilung:

Obwohl die positive Spätreaktion auf Megaphen nicht beweist, daß die als solche genügend sichere Megaphenallergie für die Schwere des zur Aufnahme führenden Ekzems verantwortlich zu machen ist, müßte Meldung wegen Berufsdermatose Ende Januar 1960 abgegeben werden.

Weitere Ergebnisse

Von den 52 befragten aber nicht getesteten Mitarbeitern der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin (40 Pflegekräfte, 12 Angehörige des Reinigungspersonals) ist zu berichten:

Umgang mit Megaphen ^R und/oder Taxilan ^R	Hauterscheinungen i.d. Anamnese	
	ohne	mit
	20	15
Kein nachweisbarer Umgang mit Phenothiazinen		2 *

* Waschmittelekzematid, Beugeekzem

Die Hauterscheinungen bestanden in	
Conjunktivitiden	6
Hand- oder Gesichtsektzemen	8
intermamäres Ekzem	1

Abgesehen von einem Patienten, der an der Einwirkungsstelle vom Megaphen-Ampulleninhalt ein sogenanntes fixiertes allergisches Ekzem an der linken Hand zeigte, waren alle Patienten zur Zeit der Untersuchung erscheinungsfrei.

Bei 11 Patienten, insbesondere denen mit Conjunctivitis sowie Gesichtsektzemen mit oder ohne Handbeteiligung war ein Zusammenhang mit dem Umgang mit den genannten Phenothiazinen als genügend gesichert anzusehen. Ein Berufswechsel war bei dem untersuchten Personenkreis nicht erforderlich.

Werden die 12 Angehörigen der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin, die in der Kasuistik im einzelnen besprochen worden sind, zu den 11 eben genannten Probanden addiert, so haben 23 von insgesamt 64 Angehörigen der genannten Klinik = ca. 30 % (fast durchwegs) anamnestisch mit ihrem Hautorgan auf den Kontakt mit den genannten Phenothiazinen (ganz im Vordergrund stehend Chlorpromazin = Megaphen^R) in Form von Conjunctivitiden und Dermatitiden reagiert, ohne, dass das Ekzem usw. mit Sensibilisierung gleichgesetzt werden darf.

Tab. 5: Erste sichtende Zusammenstellung der Ergebnisse
(Weiteres siehe Diskussion, Tab. 6)

.. Epicutan-Testungen

Reaktionen	Pat.-Nr.	Megaphen	Bemerkungen	Einfache LT Photodynam. bei anderen Reaktionen* Phenothiaz.
a) Kontaktallergie + Photo-Kont.All. Ø	3	+ (1 %)	Ph.d.R.	Pa
	4	+ (1 %)	"	-
	5	+ (1 %)	"	Pa
	7	+ (1 %)	"	Pa (Ta, Ve (+)
	10	+ (3 %)	-	-
	11	+ (3 %)	Ph.d.R. (Meg)	-
	18**	+	"	nicht gepr.
	19**	+	"	" "
b) Kontaktallergie + Photo-Kont.All. +	2	+ (1 %)	Ph.d.R.	Pa, Ta, Ve
	6	+ (0,1%)	"	-
c) Kontaktallergie Ø Photo-Kont.All. +	1	+	Fernaus- lösung v. All. des Resp.Trakt.	-
Sondersituationen	16	+	Komb.Test + E.T.mit M. in vitro be- lichtet u. anschl.Be- lichtung +?	
	17	-	E.T. (M) Ø Quaddel-Fern- auslösung	
Keine Reaktionen	8., 9., 12., 13., 14., 15.			

* Auf alle geprüften Phenothiazine, soweit nicht anders angegeben

** Nur einfacher L.T. (Megaphen) durchgeführt, d.h. ohne anschließende Lichtexposition

• Intracutantests

In den aufgrund der Kontrolluntersuchungen (s.o.) erforderlichen niedrigen Konzentrationen ($\pm$ 0,1 %) appliziert, vermittelten die I.c.-Tests keine weiteren Aufschlüsse. Die Ergebnisse bei Pat. 3 (M., Pa., Ta., Neur. nach 72 Std. +) könnten auf Verbesserung des Nachweises von Gruppenallergien hinweisen, jedoch handelte es sich um eine einmalige Beobachtung.

V. Diskussion

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich, lassen sich die beobachteten Testergebnisse in erster Sichtung 3 Hauptkategorien zuordnen:

- a) Kontaktallergie +
Photokontaktallergie $\emptyset$
- b) Photokontaktallergie +
Kontaktallergie +
- c) Kontaktallergie $\emptyset$
Photokontaktallergie +

Hinzu kommen aber noch:

- d) Positive Ausfälle von einfachen Epicutantests der anderen, neben Megaphen geprüften Phenothiazine, bei denen zu klären ist, ob sie als "Gruppenreaktionen" gedeutet werden dürfen.
- e) Photodynamische Reaktionen.

Diese erste sichtende Zusammenstellung (Tab. 5) bedarf nun noch einiger Analysen, insbesondere unter den Gesichtspunkten:

- a) Bedeutung des zur Belichtung verwendeten Strahlers
- b) Was ist über (allergische) Gruppenreaktionen bei Phenothiazinen bekannt
- c) Zur Frage maskierter Licht-Läppchentests
- d) Photoallergische und phototoxische Reaktionen

Ad a) Bedeutung des zur Belichtung verwendeten Strahlers

Während SCHULZ und Mitarbeiter (40) in einer wichtigen Arbeit mit einer Xenon-Hochdrucklampe bereits bei 1/120 der Erythemdosis (E.D.) (bei 1 Pat.) vierfach positive Reaktion auf Megaphen im kombinierten Test sahen, wurden hier (bei den Pat. 1, 2, 6) ca. 1/8 E.D. benötigt, wobei die echte Schwelle der wirksamen Lichtenergie sowohl bei den genannten Autoren wie auch hier noch tiefer gelegen haben mag. Hierzu: Während der Xenon-Hochdruckstrahler UV-A : UV-B im Verhältnis etwa 50:1, wie auch die Sonne, emittiert (siehe S. 3) beträgt dieses Verhältnis bei der Ultravitaluxlampe etwa 5:1 (siehe Abb. 3, S. 6a). Bei gleicher (UV-B)-E.D. wird mithin sowohl von der Sonne wie auch von dem Xenon-Hochdruckstrahler etwa 10 mal soviel UV-A emittiert, wie von der Ultravitaluxlampe. Dieses langwellige UV-A (sogar die kürzesten Anteile des sichtbaren Lichtes) löst nun aber "bei allen Personen übereinstimmend" die stärksten Reaktionen aus (40), während selbst 50 % der E.D. eines der üblichen Quecksilberdampflampen bei einem sicheren Megaphen-Photoallergiker allenfalls eine schwache Megaphen-Photodermatitis auslöste (40). Bei Umrechnung ergibt sich befriedigende Übereinstimmung mit den eigenen Befunden: Würde die Ultravitalux-Lampe eine der der Sonne vergleichbare Emission aufweisen, so wäre nur ca. 1/80 E.D. zur Auslösung einer Megaphen-Photoallergie - ceteris paribus - erforderlich. - Die üblichen Hg-Höhensonnen weisen offenbar ein noch kleineres UV-A/UV-B-Verhältnis auf, als die Ultravitaluxlampe.

Ad b) Zur Frage der Gruppenreaktionen bei Phenothiazinen

Im einfachen Lappchentest wurden der Grundkörper (Phenothiazin selbst), Methylenblau bei 5 (39), ferner Taxilan^R, Pacatal^R, Padisal^R und Dibutil^R bei 2 weiteren Megaphen-Allergikern geprüft (40). Keiner dieser Patienten reagierte hierauf positiv. Andererseits wurden im einfachen L.T. Kreuzreaktionen zwischen Megaphen und Pacatal beobachtet (44).

Mit den Problemen der Phenothiazin-Kreuzreaktionen befaßten sich u.a. französische Autoren: SIDI (44 a) sah unter 11 Phenergan (= Atosil^R = Aminopromazin)-kontaktsensibilisierten Patienten 3 positive Reaktionen auf Largactil (= Chlorpromazin = Megaphen^R).

1 Pat. von diesen dreien (Krankenschwester) hatte sich gegen Phenergan^R UND Largactil^R sensibilisiert und nach Largactil Tabletten-Exposition eine schwere Reaktion an lichtexponierten Stellen bekommen. Ob bei diesen Fällen echte Gruppenallergie vorliegt, muß wohl offen bleiben.

PELLERAT (38) fand bei Megaphen-"sensibilisierten"-Patienten positive Reaktionen zu 100 % bei Testungen mit der Phenothiazin-Base (im Gegensatz zu SCHULZ (40)), bei 50 % bei solchen mit Promethazin und bei 20 % mit Thiazinaminum (Padisal^R), Iso-Thiazin (Dibutil^R) und Diethazin (Latibon^R). Der letztgenannte Autor betont jedoch den oft nur passageren Charakter dieser Tests.

Von anderen Autoren (16) werden dagegen Kreuzreaktionen zwischen den Chlor-substituierten Phenothiazinderivaten, von denen ja das Chlorpromazin der wichtigste Repräsentant ist, mit den nicht in C-3-Stellung chlosubstituierten sonstigen Phenothiazinen strikt abgelehnt. Nach BLACKLEY (5) kann man gefahrlos bei Chlorpromazin-

Allergie Promazin selbst verabfolgen. TUSQUES und Mitarbeiter (50) sahen keine Hautreaktionen nach Atosil bei chlorpromazin-sensibilisiertem Pflegepersonal in psychiatrischen Kliniken. Insgesamt darf aus der Literatur der Schluß gezogen werden, daß bei (Photo-)Sensibilisierungen gegenüber Megaphen^R, dem einzigen hier herangezogenen Repräsentanten der C-3-substituierten Phenothiazine keine Kreuzsensibilisierungen, d.h. Gruppenreaktionen mit den nicht C-3-Chlor-substituierten Phenothiazinen (von denen in vorliegender Arbeit 4 Vertreter mit ganz unterschiedlicher^{HN}₁₀-Substitution geprüft worden sind) zu erwarten stehen.

Ad c) Zur Frage der maskierten kombinierten Lämpchentests

1963 veröffentlichte St. EPSTEIN (13) unter dem Titel "Masked Photopatchtests" eine Beobachtung, deren Bedeutung nicht hoch genug eingeschätzt werden kann.

Bei einem Pat. wurde ein 2 % Chlorpromazin = Megaphen^R-Epicutantest 2 und 3 Tage lang bedeckt gelassen. Erst am 4. und 5. Tag nach Abdeckung wurde der Test positiv. Wurde der Test 7 bis 10 Tage lang bedeckt, so kam es zu keiner Reaktion. Hieraus zog EPSTEIN den Schluß, daß positive Reaktionen in den Routine-Lämpchentests in Wirklichkeit Reaktionen auf Tests kombinierter Art (d.h. Lämpchentest + Lichteinfluß) beruhen. Offenbar genügen die kleinen Mengen von langwelligen UV, die den Rücken des Patienten beim Umkleiden und auch während der Examination seitens des Arztes erreicht haben, um photoallergische Reaktionen auszulösen. Der Patient war allerdings gegenüber Chlorpromazin derart überempfindlich, daß eine Lämpchenreaktion mit 0,02 %iger Lösung Thorazin (=Chlorpromazin) bereits nach nur 1 Minute Exposition gegenüber gefiltertem UV-Licht positiv ausfiel. Gegenüber 2 anderen Phenothiazinen war der Grad der Photosensibilität viel geringer. Unbeabsichtigte Lichtexposition führte nicht zu einer Reaktion, vielmehr war hierzu experimentelle Lichtexposition erforderlich.

Mit Recht betont EPSTEIN, daß zahlreiche Publikationen über positive einfache Läppchentests und positive kombinierte Läppchentests auf diese Weise aufzuklären sind, ohne deswegen die Möglichkeit abstreiten zu wollen, daß es auch einfache Kontaktallergien gegenüber Megaphen geben könnte. In diesem Zusammenhang wäre noch zu betonen, daß (im einfachen Test) z.B. CALNAN (zit. nach EPSTEIN) aber auch SCHULZ (39) und andere verzögert positive Ergebnisse sahen, d.h. die Tests wurden erst nach 48 Std. oder später (nach Abnahme der Pflaster) positiv.

Hierzu wäre noch zu bemerken: Wenn 1/120 der E.D.-Dosis der Xenon-Hochdrucklampe bei Megaphenphotoallergikern (40) eine heftige Reaktion auslöst, so ist diese Dosis in etwa einer nur 15 sec langen Sonnenexposition gleichzusetzen (E.D. der Xe-Lampe lag bei dem gewählten Abstand bei 1 Stunde; bei Sonneneinstrahlung genügen zur Erreichung einer solchen etwa 30 Min (s. oben) Andererseits wird gerade UV-A selbst bei bedecktem Himmel zwar sehr gestreut, aber nicht so sehr absorbiert (nach BÜTTNER - siehe SCHULZE und GRÄFE BEI URBACH (51) - ist bei bedecktem Himmel noch mit 50 % der UV-A-Strahlung des unbedeckten Himmels zu rechnen). So wird es leicht verständlich, daß unfreiwillige Exposition auch gegenüber zerstreutem Tageslicht eine für die Photoumwandlung der Prohaptens Megaphen in das eigentliche Hapten erforderliche Energie schneller erreichen läßt als gemeinhin angenommen.

Ad d) Photoallergische und phototoxische Reaktionen

Über die Kriterien der klinischen Abgrenzung wurde bereits berichtet (Tab. 3). Ihr wäre noch die Bedeutung der Histologie anzufügen, da die lichtallergischen Reaktionen basalvesiculös, d.h. Kontaktekzem-charakteristisch, die toxischen = photodynamischen polymorph-degenerativer Natur sind.

Nach SCHULZ (40) reagieren 4 Kontrollpersonen im kombinierten Megaphen-Test auf $1/15$ bis $1/4$ der Xe-Lampen-E.D., d.h. die Schwellenwerte der photodynamisch-phototoxischen Reaktionen lagen im Vergleich zu denen der Megaphen-Licht-Allergiker 8 bis ca. 30 mal höher. Da aber auch mit etwas schwächer ausgeprägten echten Megaphen-Photoallergien gerechnet werden muß - wie andererseits mit Personen in einem größeren Kontrollkollektiv, die eine erhöhte, unspezifische Lichtempfindlichkeit aufweisen - erinnern die Verhältnisse an die Probleme der Testungen mit fakultativ toxischen Substanzen (Terpentin, Hg-Verbindungen, Formol). Beim Terpentin - einer relativ günstigen Situation - beträgt der Quotient fakultativ toxischer/allergischer Konzentration etwa $4/1$ ($40\% / 10\%$) (45).

Die genannte Xe-Lampen-E.D.-Energie, die zur Auslösung einer photodynamischen Reaktion erforderlich ist, entspricht bei der Ultravitalux-Lampe etwa $2/3$ bis $2,5$ (!) E.D. = ca. 2,5 bis 10 (!) Min (50 cm Abstand). - Bei den gewöhnlichen Hg-Höhensonnen wäre noch mehr - sozusagen überflüssiges - UV-B + -C erforderlich, um die nötige UV-A-Quantität zu erzielen. - Diese Berechnung wird durch die eigenen Untersuchungen insofern bestätigt, als ja auch in der Kontrollgruppe 13 % (von 100 Personen) bereits nach 2 - 3 Min auf das Ultravitalux-Licht reagierten, auch fanden sich bei den

Patienten selbst in einem beträchtlichen Prozentsatz photodynamische Reaktionen in Form von stärkeren Rötungen in den Feldern der Phenothiazin-Tests im Vergleich zu denen der Randpartien (nach 2 - 4 Min). Aufgrund des UV-A/UV-B-Verhältnisses ihrer Gesamt-Emission befindet sich die Ultravitalux-Lampe im Grenzbereich der Brauchbarkeit zur Durchführung von kombinierten Lichttests bei Substanzen, bei denen UV-A das Prohaptan in das eigentliche Ekzem-Haptan überführt, wie eben bei den Phenothiazinen.

Folgerungen aus a) bis d) für die Deutung der eigenen Ergebnisse

Unter Berücksichtigung der Ausführungen zu V a)- d) vereinfacht sich die "Erste sichtende Zusammenstellung" (Tab. 5), da "einfache Kontaktallergien", d.h. solche ohne Belichtung (der Substanz oder der Tests) nicht als gesichert gelten können. Die in Tab. 5 unter Rubrik a) eingetragenen Reaktionen (Kontaktallergie +, Photokontaktallergie $\emptyset$) werden mit genügender Wahrscheinlichkeit den Charakter von "masked photo patch tests" aufgewiesen haben: Die Megaphen-Reaktionen wurden erst nach (48) 72 Std. positiv (soweit protokolliert), ferner ist es nach V b) sehr unwahrscheinlich, daß die Mitreaktionen von Pacatal^R, Taxilan^R, (Verophen^R) Gruppenreaktionen (im Sinne der Gruppenallergie) darstellen - es handelt sich offenbar um maskierte photodynamische Reaktionen. Dementsprechend sind auch - rückgeschlossen - die Megaphen-masked-photo-patch-tests offensichtlich photodynamischer Art.

Es ergibt sich somit folgende bereinigte Zusammenstellung der Ergebnisse der Tab. 5 in Tab. 6.

Tab. 6: Bereinigte Zusammenstellung der eigenen Ergebnisse

1. Epicutan-Testungen

Reaktionen	Pat.-Nr.
a) Photokontaktallergie (Megaphen ^R)	1, 2, 6
b) Photodynamische Reaktionen	
1) nach Ultravitalux-Bestr. gegenüber allen geprüften Phenothiazinen	2, 3, 4, 5, 6, 7 (11 gegen Megaphen) 18? 19? (nur Megaphen geprüft)
2) durch zerstreutes Tages- licht (masked tests) gegenüber 1-3 Pheno- thiazinen und Megaphen	2, 3, 5, 7
c) weder a) noch b) d.h. keinerlei Reaktionen	1, 9, 12, 13, 14, 15
Sondersituationen (siehe Tab. 5)	16*, 17

2. Intracutantests

Die beobachteten fakultativ positiven I.c.-Tests sind wohl durchwegs photodynamischer Natur.

- * Hinsichtlich Nr. 16 (IPPEN-Test - nicht im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt -) ist Belichtung des mit in vitro belichtetem Megaphen beschickten Testfeldes naturgemäß nicht sinnvoll.

Abschließend: Die Phenothiazin-Photodermatosen waren eine wahre Crux für das Pflegepersonal in neuropsychiatrischen und anderen Fachkliniken, in denen insbesondere mit Megaphen behandelt wurde, bis man gelernt hatte, das Verstäuben von Tabletten, Ampulleninhalt usw. zu meiden und den direkten Hautkontakt auf ein Minimum einzuschränken (1, 5, 6, 9, 10, 11, 16, 19, 21, 22, 25, 26, 29, 30, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 47, 50).

Die Ergebnisse des eigenen Beitrages lassen sich mit den experimentell-klinischen Befunden insbesondere von EPSTEIN und SCHULZ in Einklang bringen.

1. Sie bekräftigen die Auffassung, daß die photodynamische Wirkung insbesondere (aber nicht ausschließlich) des Chlorpromazins (Megaphen^R) photoallergische Phänomene zu imitieren vermag - genügt doch ca. 1/15 bis 1/4 der Sonnen-Erythem-Dosis zur Auslösung ersterer, letztere benötigen ca. 1/120 - 1/80 der Sonnen-E.D.

2. Bei der kombinierten Testung sollten nur Strahler mit relativ recht hohem UV-A-Anteil an der Gesamt-Emission herangezogen werden, und zwar möglichst bekannter Energie. Die Ultravitalux-Lampe ist im Grenzbereich der Brauchbarkeit.

3. Ob es eine Kontaktallergie gegen licht-unverändertes Megaphen überhaupt gibt, muß mit EPSTEIN (13) offenbleiben. Nach KLIGMAN (29 a) hat Chlorpromazin eine ausgesprochen starke Sensibilisierungspotenz, doch geht aus der Arbeit Beachtung konsequenter Lichtabdeckung nicht hervor. Zur Prüfung dieser mehr allergologisch interessanten, als praktisch wichtigen Frage sind rigoros abgedeckte Tests sozusagen noch unter Lichtabschluß abzulesen.

4. Zur Abgrenzung photodynamisch-phototoxischer Reaktionen von solcher photoallergischer Art empfiehlt sich auch Heranziehung von Histologie.

VI. Zusammenfassung

Kurze Übersicht über Lichtbiologie und Photoreaktionen der Haut (Chemie und) Pharmakologie der Phenothiazine (PhTh) sowie spezielle Photoreaktionen letzterer.

In eigenen Untersuchungen wurde bei ca. 30 % von 64, (1958/59) eingehend befragter nichtärztlicher Mitarbeiter der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin Megaphen-Dermatitiden in der Anamnese ermittelt. 12 Probanden dieses Kollektivs wurden a) epicutan im einfachen Läppchentest (L.T.), b) im kombinierten L.T. (Ultravitalux-Bestrahlung nach L.T.) sowie c) mit nicht toxischen Konzentrationen intracutan getestet und zwar mit Chlorpromazin (Megaphen^R) als einzigem (N 10- und) C₃-substituiertem PhTh., ferner mit Perazin (Taxilan^R), Pecazin (Pacatal^R), Promazin (Verophen^R) sowie Levomepromazin (Neurocil^R) als ausschließlich und zwar recht unterschiedlich N 10-substituierten PhTh jeweils (0,1 %) 1% und 3 %. Ferner wurden 7 weitere Megaphen-Patienten der Hautklinik der Freien Universität Berlin miteinbezogen sowie 100 Kontrollpatienten gemäß b) getestet.

Die "erste Sichtung" ergab neben 3 Megaphen-Photoallergien 8 einfache Kontaktallergien gegen Megaphen z.T. verbunden mit Gruppenallergie gegenüber 1 bis 3 der 4 anderen geprüften PhTh.

Die nähere Analyse in der Diskussion unter verschiedenen Gesichtspunkten läßt jedoch die Interpretation dieser sogenannten Kontaktallergien als masked photo patch tests (EPSTEIN) und zwar photodynamischer Art als die sehr wahrscheinlich richtigere erscheinen, was auch für die Ausfälle der i.c.-Tests gilt.

Die vorgelegten Ergebnisse sprechen, allgemein gesehen, dafür, daß - mehr als gemeinhin angenommen - photodynamische = phototoxische Reaktionen Photoallergien klinisch zu imitieren vermögen. Zur Auslösung ersterer genügt (bei Megaphen) oft bereits 1/15 der Sonnen-Erythem-Dosis, entsprechend etwa 2/3 E.D. des Ultravitalux-Strahlers.

Abschließend wird u.a. der Ultravitalux-Strahler als "gerade noch brauchbar" bezeichnet für die Durchführung kombinierter Tests (mit Substanzen, die durch UV-A in die eigentlichen Ekzem-Haptene überführt werden), die Existenz einfacher Kontaktallergien gegen PhTh. als z. Zt. wohl noch nicht genügend gesichert angesehen und auf die Histologie als Hilfsmittel der oft schwierigen Differenzierung phototoxischer und photoallergischer Reaktionen hingewiesen.

VII. Literatur

1. ASK, O. u. E. GRUBE Chlorpromazindermatitis
bei Krankenpflegepersonal
Sv. läkartidn. 52, 396
(1955)
2. BAER, R.L. Klinische u. Immunologische
Untersuchungen über
Lichtallergie
Hautarzt 19, 82-86 (1968)
3. BAER, R.L. Photoallergische Reaktionen
durch Medikamente, Kosme-
tika u. ätherische Öle
Fortschr. d. prakt.Dermato-
logie VI. Band, Springer Bln.
1970
4. BAER, R.L. a. L.C.HARBER Photosensitivity to drugs
Arch. of Dermat. 83, 7-14
(1961)
5. BLACKLEY, R.J. Disappearance of chlorproma-
zine-induced Photosensi-
tivity on substitution of
Promazine
Amer.Pract. a. Dig.of Treatm.
846-847 (1957)
6. BURCKHARDT, W. Largactilekzeme mit photo-
allergischer Komponente
Dermatologica 113,
307-308 (1956)
7. BURCKHARDT, W. Photobiologie der Haut
Hautarzt 16, 49-54 (1965)
8. CAHN, M.M., E.J. LEVY
u. B. SKAFFER: Experimentell induzierte
Reaktionen gegen UV 1.Poly-
morphe Lichtreaktionen und
Phototoxizität gegenüber
Drogen.
J.Invest.Derm. 32 (Suppl.)
2, 355-366 (1959)
9. CALNAN, C.D. Studies in contact dermatitis
V. Photosensitivity from
chlorpromazin
Trans.St.John Hosp.Derm.
Sect. 41, 26 (1958)

10. CORDERO, A.A.,
E.B. MOLINA und
N.A.VIVOT Dermatitis durch Kontakt
mit Chlorpromazin
Hautarzt 11, 308-310 (1960)
11. DUPERRAT, D. et
J.N. LAMBERTON: Allergie à la phénothiazine
Note prélim.
Bull.Soc.franc.Derm.Syph.
67, 941-946 (1960)
- 11a. EPSTEIN, J.H.,K.D.WUEPPER
and H.I. MAIBACH Photocontact dermatitis to
halogenated salicylanilides
and related compounds
Arch.Derm.(Chicago) 97,
236-244 (1968)
12. EPSTEIN, S. Photoallergy and Primary
Photosensitivity to
Sulfonamide
J.Invest.Dermat. 2,43-51
(1939)
13. EPSTEIN, St. "Masked" photopatchtests
J.Invest.Dermat. 41,
369-370 (1963)
14. EPSTEIN, J.H.,L.A.BRUNSTING
M.C.PETERSEN a. B.E.SCHWARZ A study of photosensitivity
occurring with chlorpromazin
therapy
J. Invest. Dermat. 28,
329-338 (1957)
15. EVERETT, M.A. a.R.L. OLSON: Physiological Response of
Human Skin to Ultraviolet
Light
XIII. Congr.Internat.Dermat.
München 1967
16. GOODMAN, D. a. M.M. CAHN Contact dermatitis to
phenothiazine drugs
J. Invest. Dermat. 33,
27 - 29 (1959)
17. GOODMAN, L.S. a.A.GILMAN The pharmacological Basis
of Therapeutics
3. Auflage New York 1966
18. HARBER, L.C.,A.M.LASHINSKY
and R.L. BAER Photosensitivity due to
Chlorothiazide and
Hydrochlorothiazide
New Engl.J.Med. 261,
1378-1381 (1959)

19. HIOB J. u. H. HIPPIUS Überempfindlichkeitser-
scheinungen der Haut durch
Megaphen
Ärztl. Wschr. 10, 504 - 504,
(1955)
- 20 HOLLISTER, L.E. Allergic reactions to
transquilizing drugs
Ann. Intern. Med. 49, 17-29
(1958)
- 20a. IPPEN, H. Berufsbedingte Hautverände-
rungen durch Phenothiazin-
derivate
Berufsdermatosen 7, 12-22
(1959)
21. IPPEN, H. Lichtschäden und Lichtschutz
durch Kosmetika
Ästhet. Med. in Einzeldar-
stellungen 5. Hühig-Verlag
Heidelberg 1957
22. IPPEN, H. Berufsbedingte Hautverände-
rungen durch Phenothiazin-
Derivate
Berufsdermatosen 7, 12-21
(1959)
23. IPPEN, H. Mechanisms of photopatho-
logical reactions
URBACH S. 513-518
24. IPPEN, H. Neuere Gesichtspunkte zur
Photoallergie
Proc. XII. Internat. Dermat.
Congr. Washington 1962
- 24a. IPPEN, H. Index Pharmacorum
Thieme, Stuttgart 1968
25. IPPEN, H. u. M. HOFMANN Doppelte Fotoallergisierung
gegen Chlorpromazin und Tri-
fluchromazin
Berufsdermatosen 14,
159-163 (1966)
26. JILLSON, O.F. and
W.L. CURWEN Phototoxicity, Photoallergy
and photostin tests
Arch. of Dermat. 80,
678 - 689 (1959)

27. JUNG, E. Photoallergien
Hautarzt 20, 373 (1969)
28. JUNG, E., M. SCHWARZ-
SPECK u. G. KORMANY Beitrag zur Fotoallergie auf
Chlorphenothiazine.
Schweiz.Med.Wschr. 93,
249-250 (1963)
29. KERN, A.B. Contact dermatitis due to
chlorpromazine
Rhode Island Med. J.428 (1957)
- 29a. KLIGMAN, A. The Identification of Contact
Allergens by Human Essay
J. Invest. Dermat. 47,
393 - 409 (1966)
30. KRAJEWSKI, Th. Die Largactil-Dermatosen und
ihre Therapie
Z. Haut-u.Geschl.Krkh. 18,
44-46 (1955) und 20, 401-
403 (1956)
31. KUSCHINSKY, G. und
H. LÜLLMANN Kurzes Lehrbuch der
Pharmakologie, 3. Auflage
Thieme Stuttgart 1967
32. KUSKE, H. Perkutane Photosensibili-
sierung durch pflanzliche
Wirkstoffe
Dermatologica 82, 274-335
(1941)
33. KUSKE, H. Aktinische Dermatosen
Hdb. Haut-u.Geschl.Krkh.
E-Werk Bd. II/2 Entzündl.
Dermatosen, 550-595 (1965)
34. LARCHÉ, K. Der Osram-Ultra-Vitalux-
Strahler
Techn.wiss.Abhandl. Osram-Ges.
6.43-48 (1953)
35. MARGOLIS, L.H.,
R.N. BUTLER a.A.FISHER Nonrecurring chlorpromazine
dermatitis
Arch. of Dermat. 72, 72-73
(1955)
36. MIDANA, A., G. ZINA et
G. BONU Allergie de contact et photo-
allergie aux bactéricides
halogènes dans les produits
d'hygiène.
Bull.Soc. franc.Derm.Syph.
74, 249-251 (1967)

37. MIESCHER, G. Biologie u. Pathologie des sichtbaren Lichtes, des Ultravioletts u. des Infrarots Hdb. Allgem. Pathologie Bd. X/1 (Umwelt I), 289-330 Springer 1960
38. PELLERAT, J. Etude des Reactions cutanees au cours de certaines allergies medicamenteuses (Chlorpromazine en particulier) Sem. des Hopit. (Pathol. Biolog.) 337-348 (1959)
39. SCHULZ, K.H. und W.P. HERRMANN Allergische Kontaktdermatitis durch Megaphen Hautarzt 6,542-544 (1955)
- 39a. SCHULZ, K.H. Allergische Hautreaktionen und Arzneimittelgruppen 26. Tagg. D.D.G. Zürich 1963 Arch.klin.exp.Dermat. 2
40. SCHULZ, K.H., A. WISKEMANN und K. WULF Klinische u. exp. Unters. über die photodynamische Wirksamkeit von Phenothiazinderivaten, insbes. von Megaphen Arch.klin.exp.Dermat. 262, 285-298 (1956)
41. SCHWANK, R. a. L. JIRASEK Contact eczema, group hypersensitivity and photosensitization after phenothiazine derivatives Csl. Derm. 36,4-11 (1961)
42. SCHWARZ, K. u. E. KULL Gruppenspezifische Ekzemreaktionen bei Largactil-Sensibilisierung. Praxis (Bern) 50, 311-314 (1961)
43. SCHWARZ, K., J. ROTHENSTEIN u. M. SCHWARZ-SPECK Untersuchungen zur exp. Photosensibilisierung mit Sulfanilamid u. Phenothiazinen XIII. Inter. Congr. Dermat. München 1967
44. SEVILLE, R. H. Chlorpromazine dermatitis in nurses Brit. J. Dermat. 68, 332-335 (1956)

- 44a. SIDI, E., M. HINCKY
and A. GERVAIS Allergic Sensitization
and Photosensitization to
Phenergan Cream
J. Invest. Dermat. 24,
345-352 (1955)
45. SPIER, H.W. Funktionelle Hautprüfungen
bei allergischen Krankheiten
in Gottron-Schönfeld:
Dermatologie u.Venerologie
Bd. III/1 393-422 (1959)
- 45a. STORCK, H. Fotoallergie u. Fotosensi-
bilisierung gegen syste-
misch angewendete Drogen.
Arch. of Dermat. 91,
469-482 (1965)
46. STÜTTGEN, G. Normale u. pathologische
Physiologie der Haut
Fischer Stuttgart 1965
47. SULSER, H., K. SCHWARZ
und M. SCHWARZ Über Kreuzreaktionen bei
exp. und fotoallergischer
Chlorpromazin-Sensibili-
sierung.
Dermatologica 127,
108-120 (1963)
48. TAN, K.S. a. J.C.MITCHELL Patch and photopatch tests
in contact dermatitis and
photodermatitis. Canad.med.
Ass. J. 98,252-255 (1968)
49. TRONNIER, H. Lichtdermatosen und ihre
Therapie
17. Dtsch. Therapiewoche
Kongr. Ber. 1966, Heft 6
50. TUSQUES, J. u. A. GAMBS Verhütung von Hauterschei-
nungen b. Pflegepersonal in
psychiatr. Kliniken, das
mit Chlorpromazin (Largactil)
umgeht
Ann.Med.-Psycholog.1,2,224
(1954)
51. URBACH, Fr. The biologic Effect of
Ultraviolet Radiation
Proc. of the 1. Internat.
Congr.
Pergamon Press 1969

Lebenslauf.

Als Sohn des Bernhard Biernath und seiner Ehefrau Agnes Biernath geb. Witt, wurde ich, Helmut B i e r n a t h , am 4. August 1928 in Allenstein/Ostpreußen geboren.

Hier Besuch der Volksschule. Im Jahre 1939 Übersiedlung nach Berlin und Aufnahme in das Leibniz-Gymnasium. 1948 Abitur. Oktober 1949 Studienbeginn an der Humboldt-Universität Berlin. 1953 Übersiedlung nach West-Berlin und Fortsetzung des Studiums an der Freien Universität Berlin. Ablegung des Staatsexamens im Jahre 1958. Pflicht-assistentenzeit an verschiedenen Berliner Krankenhäusern mit Be-stallung im Jahre 1959. Danach Tätigkeit an der Hals-, Nasen-, Ohren-abteilung des St. Gertrauden-Krankenhauses. HNO-Facharzt-Anerkennung im Jahre 1964 durch die Ärztekammer Berlin. 1965 Niederlassung als HNO-Facharzt in Berlin-Tempelhof.

Helmut Biernath

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin
- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

